



特許出願

2000円

(2,000円)

(特許法第38条ただし書)
の規定による特許出願

特許願(1)

昭和49年11月27日

特許長官殿

1. 発明の名称

テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数々

3. 発明者
埼玉県上尾市大字小敷谷77番地の1

池崎 実充 (ほか4名)

4. 特許出願人

郵便番号 541
大阪府大阪市東区道修町3丁目21番地
(295) 田辺製薬株式会社
代表者 平林忠雄

5. 代理人

郵便番号 532
大阪府大阪市淀川区加島3丁目16番89号
田辺製薬株式会社内
(6461) 弁理士 中嶋正二

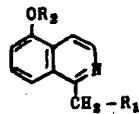
明細書

発明の名称

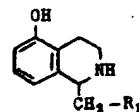
テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法

特許請求の範囲

(1) 一般式

(但し、R₁はトリメトキシフェニル基を表わし、R₂は水素原子、ベンジル基又は脂肪族もしくは芳香族アシル基を表わす)

で示されるイソキノリン誘導体を接触還元するか、又は接触還元して対応するテトラヒドロ体とした後、これをケン化することを特徴とする一般式

(但し、R₁は前記と同一意味を有する)

(19) 日本国特許庁

公開特許公報

(11) 特開昭 51-70772

(43) 公開日 昭51. (1976) 6. 18

(21) 特願昭 4P-137166

(22) 出願日 昭49. (1974) 11. 27

審査請求 有 (全6頁)

庁内整理番号

6047 44

5647 44

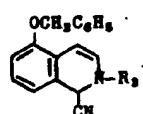
5647 44

(52) 日本分類

16 E42/9
50 G11B 3/2
50 H02/1(51) Int. Cl²C07D 217/201
A61K 31/47

で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体の製法。

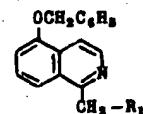
(2) 5-ベンジルオキシイソキノリンをアシル化剤およびニトリル化剤と反応させて一般式

(但し、R₁は脂肪族もしくは芳香族アシル基を表わす)

で示される1,2-ジヒドロイソキノリン誘導体となし、これをアルカリ金属塩となしたのち一般式

R₁-CH₂-X(但し、R₁はトリメトキシフェニル基を表わし、Xはハロゲン原子を表わす)

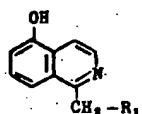
で示される化合物と反応させ、次いで生成物を加水分解して一般式



BEST AVAILABLE COPY

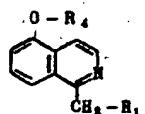
(但し、R₁はトリメトキシフェニル基を表わす。)

で示されるイソキノリン誘導体を得、続いてこれを接触還元して一般式



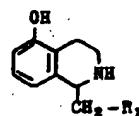
(但し、R₁は前記と同一意味を有する)

で示される5-ヒドロキシイソキノリン誘導体となし、これに脂肪族もしくは芳香族アシル化剤を反応させて一般式



(但し、R₄は脂肪族もしくは芳香族アシル基を表わし、R₁は前記と同一意味を有する)

で示されるイソキノリン誘導体を得、これを接触還元して対応するテトラヒドロ体とし、次いでこれをケン化することを特徴とする一般式

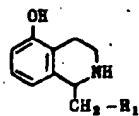


(但し、R₁は前記と同一意味を有する)

で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体の製法。

発明の詳細な説明

本発明は一般式



[I]

(但し、R₁はトリメトキシフェニル基を表わす)

で示される新規テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法に関する。

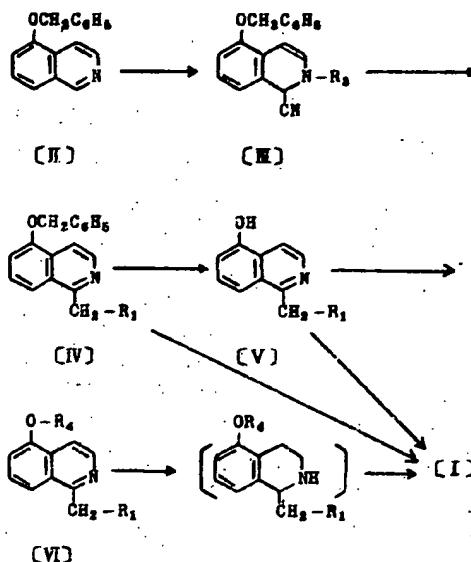
すでに西独特許公開公報第2162563号、特公昭48-7114号等により、6-ヒドロキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン等が血管拡張作用を有する有用な医薬化合物であることが知られて
〔引出〕

しかしながら、このような1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン骨格の6位にヒドロキシ基を有する化合物の製造は比較的に容易であるが、5位にのみヒドロキシ基を有する化合物は、イソキノリン誘導体合成の常法によっては製造困難であり、そのため5位にのみヒドロキシル基を有する有用なイソキノリン化合物は殆ど知られていない。

本発明者等は5位のみにヒドロキシ基を有する化合物の製造について種々検討し、そのうち特に1位にトリメトキシベンジル基を有する1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体[I]が、前記公知化合物に比し著しく強い血流増加作用を有することを見出した。例えば、5-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(塩酸塩)は対応する6-ヒドロキシ化合物に比し、犬の輪頭動脈血流増加作用が約2.5倍強力である。

本発明によれば、当該目的化合物[I]は下記反

応式で示される方法により製することができます。



(但し、R₁及びR₄は同一又は異なる脂肪族もしくは芳香族アシル基を表わし、R₁は前記と同一意味を有する)

即ち、5-ベンジルオキシイソキノリン[II]を適当な脂肪族もしくは芳香族アシル化剤及びニトリル化剤と反応させて、2-アシル-5-ペ

ンジルオキシ-1-シアノ-1,2-ジヒドロキノリノン [II] を常法によりアルカリ金属塩にかえたのち、トリメトキシベンジルハライドと縮合反応させて対応する2-アシル-5-ベンジルオキシ-1-シアノ-1-トリメトキシベンジル-1,2-ジヒドロイソキノリンとし、これを加水分解して5-ベンジルオキシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン [IV] を得る。さらに、この化合物 [IV] を接触還元により脱ベンジル化して5-ヒドロキシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン [V] としたのち、適当な脂肪族もしくは芳香族アシル化剤と反応させて5-アシルオキシ-1-トリメトキシベンジルイソキノリン [VI] とする。焼いて、化合物 [VI] のイソキノリン骨格を常法により接触還元して、5-アシルオキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンとし、これを加水分解して5-ヒドロキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

[I] を製することができる。又、化合物 [IV] もしくは化合物 [V] の還元反応により目的化合物 [I] を直接製することもできるが、該還元反応は概して低収率である。

前記本発明の反応をさらに詳しく説明する。

まず、原料化合物 [II] と脂肪族もしくは芳香族アシル化剤およびニトリル化剤との反応は、所謂ライセルト反応の常法により水性溶媒又は無水溶媒中で実施することができる。

前記アシル化剤としては、この種の反応に常用される例えばベンゾイルハライドの如き酸ハライドを使用するのが適当である。ニトリル化剤としては例えば、シアン化水素、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等が適している。

例えばシアン化カリウムを使用する場合は、化合物 [II] を塩化メチレンの如き溶媒に溶解後シアン化カリウムの水溶液を加え、寒剤等にて0℃以下に冷却しながらベンゾイルクロリドを反応させることにより好適に実施できる。

次いで、上記の如くして得られる化合物 [IV] と

トリメトキシベンジルハライドとの反応は、まず無水溶媒中で化合物 [IV] を下記塩基性試剤でアルカリ金属塩となし、これにトリメトキシベンジルハライドを作用させることにより実施できる。反応は0℃以下、好ましくは-10℃以下で実施するのがよい。トリメトキシベンジルハライドとしては例えば3,4,5-, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,4,6-, 2,3,6-, 2,4,5-トリメトキシベンジルハライド等があげられる。塩基性試剤としては例えばアルカリ金属(ナトリウム、カリウム、リチウム等)、水素化アルカリ金属(水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等)、アルカリ金属アミド(ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等)等を使用できる。

ここに得られる粗油状物、2-アシル-5-ベンジルオキシ-1-シアノ-1-トリメトキシベンジル-1,2-ジヒドロイソキノリンの加水分解は、適当な溶媒中アルカリ例えばカ性アルカリ、炭酸アルカリ等の水溶液と共に室温乃至

至加熱下に実施するのが好ましい。

このようにして得られる化合物 [IV] の接触還元による脱ベンジル化反応は、この種の反応の常法により実施することができる。例えば、化合物 [IV] の含水エタノール溶液に触媒として10%パラジウム・炭素を加え水素気流中常温常圧でしんとうして還元するのが好ましい。本反応に於て、化合物 [IV] は遊離塩基、その酸塩又はそれらの混合物でも使用でき、触媒としてはこの他、白金系、ニッケル系、コバルト系触媒等も適宜選択される。尚、上記還元反応において、白金系触媒を用いた場合には化合物 [V] と共に、少量ではあるが最終目的化合物 [I] が生成する。かくして得られる化合物 [V] と前記アシル化剤との反応は、所謂ショットテン・パウマン反応の常法により実施することができる。前記アシル化剤としては通常用いられる酸ハライド、酸無水物等カルボン酸のカルボキシル基における反応性誘導体が使用でき、反応は脱酸剤の存在下又は非存在下に進行する。例えば化合物 [V] を

ピリジンにとかし、冷時アシル化剤を加えることにより化合物〔VI〕を好収率で得ることができる。

尚、化合物〔V〕を接触還元して化合物〔I〕を得ることもできるが、該還元反応は長時間を要すると共に収率も好ましくない。

このようにして得られる化合物〔VI〕の骨格を還元し、次いでエステル部をケン化することにより目的化合物〔I〕を得ることができる。この反応は例えば、まず化合物〔VI〕を適当な溶媒中白金系触媒を用いて常圧乃至加圧下に、既の存在又は非存在下に、かつ室温乃至加温下に還元して、5-アシルオキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンとなし、次いでこれを常法に従い適当な溶媒中酸又はアルカリの存在下に室温で放置するかもしくは加熱下にケン化して実施するのが好ましい。

尚、本発明の原料化合物〔II〕をはじめ化合物〔III〕～〔VI〕も新規化合物であり、化合物〔II〕は例えば5-アセトキシイソキノリンにエタノ-

特開 昭51-70772(4)
ル中炭酸カリの存在下にベンジルクロリドを作用させて製することができる。

実験例

体重1.1kg～1.5kgの雄性雄犬をペントバルビタール・ナトリウム塩(3.0mg/kg, 1.v.)で麻酔した後、人工呼吸下で右総頸動脈に電磁流量計のフローブローブ(flow-probe)(内径3～4mm)を装着し、右総頸動脈血流量を測定した。実験に供した検体は、生理食塩水に溶解し、0.1～0.2mlを5秒間で総頸動脈内に投与した。結果を次表に示す。

検体	血流量を50ml/分増加させる用酸(μg/kg, 1.v.)	効力比	
A	0.42	2.5	1.2
B	1.1	1.0	4.9
C	5.1	0.21	1.0

検体

(A)5-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

～ジヒドロイソキノリンの無色油を1.33g得る。

収率43%。

Mass: m/e 366 (M⁺)

(2) 空素気流中、本品1.33gのジメチルホルムアミド2.0ml溶液を、水素化ナトリウム(6.5%オイルディスパージョンの8.00mlをロ・ヘキサンで洗浄)のジメチルホルムアミド1.5mlけん濃液に-1.0℃で滴下する(40分を要す)。これに、3,4,5-トリメトキシベンジルクロリド8.65mlのジメチルホルムアミド2.0ml溶液を滴下し、2時間後徐々に室温にもどす。反応混合物を水水にあけ、酢酸エチルで抽出し、抽出液より酢酸エチルを留去する。残渣の油をジオキサン1.00mlにとかし、1.0%カ性ソーダ水溶液1.0mlを加え、室温で1.2時間かく拌する。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣の油を常法により塩酸塩となす。粗結晶の5-ベ

実験例 1

(1) 5-ベンジルオキシイソキノリン2.0gを塩化メチレン1.5mlにとかし、これに水冷下シアン化カリウム2.21gの水2.5ml溶液を加え、混合液を0℃で激しくかく拌しつつベンゾイルクロリド3.58gを滴下する(2.5時間を要す)。更に2.5時間かく拌しつつ徐々に室温に戻し、塩化メチレン層を分取し乾燥する。溶媒を留去し、残渣に塩化水素を含有せるエーテルを加え析出せる原料の5-ベンジルオキシイソキノリン塩酸塩(1.2g)を除く。母液よりエーテルを留去し、残渣の油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ベンゼン)で精製して、2-ベンゾイル-5-ベンジルオキシ-1-シアノ-1,2

ンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン塩酸塩をエタノール・エーテル混液より再結晶して、mp. 117～120℃の無色針状晶1.18gを得る。

収率74%。

(3) 本品1.15g, 10%パラジウム・炭素0.3g, 水3ml及びエタノール70mlの混液を水素気流中でしんとうして接触還元を行う。水素70mlを吸収する。触媒を口去し、エタノールを留去し、残渣の油をエタノール・エーテル混液で結晶化して、5-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン塩酸塩の無色針状晶0.8gを得る。mp. 195～197.5℃, 収率87%。

(4) 本品0.8gをピリジン30mlにとかし、これに冷時無水酢酸1.03gを加え、次いで室温で12時間放置する。反応混合物にベンゼン及び水を加えしんとう後、ベンゼン層を分取する。このベンゼン層を10%塩酸で抽出し、塩酸抽出層を直そうでアルカリ性とし

た後、ベンゼンで抽出する。このベンゼン抽出層を水洗、乾燥後、ベンゼンを留去し、残渣の油状物を常法により塩酸塩となし、エタノール・エーテル混液より再結晶すれば、5-アセトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン塩酸塩の無色針状晶0.74gを得る。mp. 160～162℃, 収率83.4%。

(5) 本品0.7gをエタノール60ml及び水5mlの混液にとかし、酸化白金0.25gを加え水素気流中でしんとうして接触還元を行う。水素45mlを吸収する。還元終了後、触媒を口去し、口液に塩化水素を7%含有するエタノール50mlを加え、5分間加温する。

反応混合物より溶媒を留去し、得られる残渣をエタノール・エーテル混液で結晶化されば、5-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩の無色針状晶0.3gを得る。mp. 133～135℃, 収率50%。

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3525, 3200
NMR : D_2O (r) : 2.6～3.35 (3H, s, 芳香族水素), 3.33 (2H, s, 1位ベンジル基の芳香族水素), 6.12 (6H, s, $-\text{OCH}_3 \times 2$), 6.15 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.2～7.2 (7H, s, 脂肪族水素)

実施例2

実施例1の(2)で得た5-ベンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン塩酸塩1.1g, 水3ml, エタノール70ml及び酸化白金0.50gの混合物を水素気流中でしんとうし、水素100mlを吸収させる。触媒を口去し、減圧下に溶媒を留去して乾固すると、5-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)イソキノリン塩酸塩及び5-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩の混合物が得られる。これを含水エタノールより再結晶を繰返すと、該テトラヒドロイソキノリン塩酸塩0.10g

を得る。

本品は実施例1で得た標品と物理化学的性状が一致した。

代理人弁理士中嶋正

自発手続補正書

昭和50年5月19日

通

6. 既附書類の目録

(1) 願書類本	1通
(2) 明細書	1通
(3) 委任状	1通

7. 他記以外の発明者

埼玉県大宮市北袋2-385 田辺製薬大宮研究所

父立賀量

埼玉県大宮市大谷字大谷東804の52 本邦方

鶴野留美

埼玉県和光市長原1343-1-603

鶴賀立

埼玉県久喜市古久喜899-9

基留留

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和49年特許願第137166号

/甲 2. 発明の名称

テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪府大阪市東区道修町3丁目21番地(〒541)

(295) 田辺製薬株式会社

代表者 平林忠雄



4. 代理人

大阪府大阪市淀川区加島3丁目16番89号(〒532)

田辺製薬株式会社内

(6461)弁理士中嶋正



5. 補正により増加する発明の数

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

別紙の通り

補正の内容

1. 明細書第5頁6行目の

「ヒドロキシル基」
を
「ヒドロキシ基」
に訂正する。

代理人 弁理士 中嶋正